

Tiotropium Respimat øker ikke dødelighet

RELIS har nylig argumentert for en restriktiv tilnærming til tiotropiumbromid inhalasjonsvæske gitt i Respimat inhalator ved behandling av pasienter med hjerte- eller nyresykdom og anbefaler tiotropium inhalasjonspulver gitt i HandiHaler inhalator inntil det foreligger mer data (1). Dessverre er en del informasjon som er relevant for å forstå konteksten, utelatt. Hensikten med dette innlegget er å gi lesere supplerende opplysninger for å belyse problemstillingene som reises av RELIS.

Bakgrunn til TIOSPIR-studien

Det kliniske fase-III programmet til tiotropium Respimat inkluderte bl.a. fire randomiserte placebokontrollerte studier utført av Boehringer Ingelheim (2). Det deltok totalt 6096 pasienter i programmet (3). En samlet analyse av disse studiene fant en numerisk økning i mortalitet i gruppen som fikk 5 µg tiotropium Respimat (68 dødsfall) sammenliknet med placebo (51 dødsfall, RR 1,33; 95 prosent KI: 0,93, 1,92) (2, 3). Denne forskjellen var signifikant hos pasienter som hadde hjerterytmeforstyrrelser ved inklusjon (21 vs. 5 tilfeller, RR 3,40; 1,28, 9,02), men ikke hos de som hadde øvrige kardiovaskulære sykdommer. Andel pasienter som diskontinuerte behandling underveis i de fase III studiene var høyere i placeboarmen noe som potensielt kunne ha introdusert en skjevhet («bias») i data.

TIOSPIR-studien ble designet for å avklare hvorvidt denne numeriske økningen i mortalitet var et reelt eller et tilfeldig funn. Denne studien hadde 17 135 pasienter og primært endepunkt var forskjell i mortalitet mellom gruppen som fikk tiotropium 18 µg i HandiHaler og 5 µg i Respimat (4). I motsetning til påstand fra RELIS, var studien dobbelblindet, randomisert og double-dummy, men uten placeboarm. Grunnen til dette er at mistanken om økt mortalitet knyttet til Respimat oppsto i placebokontrollerte studier og man igjen kunne risikere et høyere frafall blant pasientene som fikk placebo. Tiotropium HandiHaler har i en fire-års studie vist reduksjon i mortalitet med 16 prosent vs. Placebo (5), og var dermed vurdert til å være en mer

relevant og etisk forsvarlig komparator. TIOSPIR-studien, som er den eneste studien per i dag med adekvat statistisk styrke til å kunne påvise forskjell i mortalitet, viste ingen forskjell mellom disse to gruppene.

Metaanalyser er ikke «nye» data

Forfatterne refererer til metaanalyser for å underbygge påstanden om at tiotropium Respimat er knyttet til økt mortalitet og å understreke problemstillingens aktualitet ved å omtale disse som «nye studier». Fellesnevneren for disse metaanalysene er at de er basert på fase-III studiene til tiotropium. De endelige estimatene for mortalitetsrisiko varierer mellom metaanalysene avhengig av hvilke beregninger og statistiske modeller som er brukt. Disse metaanalysene er altså ikke å anse som «nye» eller «flere» studier, og det foreligger dermed ingen nye data som viser at tiotropium Respimat øker risikoen for død.

Generaliserbarhet av TIOSPIR-studien

RELIS diskuterer hvorvidt data fra TIOSPIR-studien er generaliserbare ettersom en større andel av uselekterte kols-pasienter i klinisk praksis ikke oppfyller inklusjonskriteriene til intervensjonsstudier. Her understrekes det at mistanken om økt mortalitetsrisiko oppsto i kontrollerte kliniske studier og ikke i en uselektert populasjon, som ble avkrefte av TIOSPIR-studien. Hvorvidt data er generaliserbare for uselekterte kols-pasienter er en helt annen diskusjon og gjelder ikke bare tiotropium, men inhalasjonsbehandling generelt. Det anbefales derfor at preparatomtaler følges nøye med tanke på kontraindikasjoner og forsiktighetsregler.

Dødelige hjerteinfarkter i TIOSPIR-studien

Økt antall dødelige hjerteinfarkter i Respimat-gruppen er nevnt. Det var 10 (0,2 prosent), 11 (0,2 prosent) og 3 (0,1 prosent) tilfeller av dødelige hjerteinfarkter i gruppene som fikk henholdsvis 2,5 µg, 5 µg i Respimat og 18 µg i HandiHaler, med ca.

5700 pasienter i hver gruppe. Det er vanlig å bruke begrepet MACE (Major Cardiovascular Adverse-Events) som et kompositt-endepunkt for kardiovaskulære hendelser i studier siden disse er sjeldne. Det var ingen forskjell mellom gruppene i dødelige MACE. Videre har den Europeiske legemiddelmyndigheten (EMA) basert på supplerende opplysninger fra TIOSPIR, utført egne analyser og konkludert med at denne numeriske forskjellen sannsynligvis reflekterer tilfeldig variasjon når antall hendelser er lavt (6).

Plasmakonsentrasjon

Det hevdes at tiotropium Respimat gir høyere plasmakonsentrasjon enn HandiHaler som kan være årsak til økt mortalitetsrisiko i Respimat-gruppen. Vi henviser til norske preparatomtalen til tiotropium Respimat og HandiHaler (7) samt en dobbel-blindet, randomisert studie der plasmakonsentrasjon ble målt gjentatte ganger etter inhalasjon av tiotropium i både HandiHaler og i Respimat i ulike doser (8). Det er ingen holdepunkter for at 5 µg gitt i Respimat gir høyere systemisk eksponering enn 18 µg gitt i HandiHaler.

Norsk preparatomtale

Resultater og eventuelle sluttsatser fra TIOSPIR-studien er i skrivende stund ikke inkludert i gjeldende preparatomtaler og er for tiden under evaluering hos legemiddelmyndighetene. I følge gjeldende preparatomtaler skal tiotropium brukes med forsiktighet hos pasienter med kreatininclearance 50 ml/min, og skal kun brukes til disse pasientene hvis den forventede nytten av behandlingen oppveier potensiell risiko (2, 7). Denne nytte-risiko vurderingen er overlatt til den enkelte behandler, og det er viktig å bemerke seg at dette gjelder begge formuleringene.

Konklusjon

Foreliggende evidens viser ingen forskjell i mortalitet mellom tiotropium HandiHaler og Respimat, og 5 µg tiotropium Respimat gir ikke høyere systemisk eksponering.

TILSVAR FRA RELIS

Vi legger merke til at Boehringer Ingelheim velger å sette fokus på egne, utvalgte data fremfor å diskutere uavhengige vurderingers funn. Vi vil nedenfor kommentere noen av de punktene som firmaet tar opp.

Dødelige hjerteinfarkter

Vi har i vår artikkel (1) allerede diskutert og referert TIOSPIR-studien, og ser ikke at Boehringer Ingelheims tilsvare tilfører noe nytt i forhold til det firmaet har skrevet i den publikasjonen hvor man redegjør for studien (2). Vi vil bare nok en gang peke på denne studiens problemer i forhold til eksklusjon av risikogrupper for hjertedød.

Metaanalysene

Vi har aldri hevdet at metaanalyser er «nye data» i betydningen nye pasienttilfeller. Fra andre områder vet vi at metaanalyser noen ganger gir ulike resultater avhengig av designmessige forhold som valg inklusjonsgrunnlag og valg av endepunkt. Det at flere metaanalyser her finner prinsipielt samme resultat, styrker robustheten og relevansen av funnene. De refererte metaanalysene har inkludert et betydelig antall (50 000) pasienter, og samtlige viser forskjeller i Respimat's disfavør som vi finner det verdt å diskutere seriøst.

Plasmakonsentrasjon

Boehringer Ingelheim står selv bak studien som indikerer at både tiotropium 5 og 10 mikrogram i Respimat gir høyere plasmakonsentrasjon og total eksponering enn tiotropium 18 mikrogram i HandiHaler (numerisk, men ikke-signifikant høyere for 5 mikrogram, signifikant høyere for 10 mikrogram) og omtaler resultatet som «The finding was not unexpected» (3). Denne artikkelen er bakgrunnen for diskusjonen omkring forskjeller i eksponering i de metaanalysene vi har referert. Verken vi eller metaanalysene har uttalt at det er denne forskjellen i plasmakonsentrasjon som er årsak til økt risiko for død ved bruk av Respimat versus HandiHaler. Boehringer Ingelheims nye farmakokinetikkstudie fem år senere (4) indikerer også at dette lite trolig er forklaringen. Imidlertid er begge disse studiene gjennomført hos et lite antall personer, så de utelukker ikke at det i sjeldne tilfeller kan oppstå langt høyere konsentrasjoner hos enkeltindivider.

Norsk preparatomtale

En myndighetsgodkjenning av preparatomtalen for et legemiddel er ikke ensbetydende med at videre risikovurderinger kan utelates. I dette tilfellet er vår mening at risikoprofilen ved bruk av tiotropiumbromid inhalasjonsvæske i Respimat er såpass uavklart, spesielt for pasienter med hjerte- eller nyresykdom,

at det er rimelig å anbefale en restriktiv tilnærming til å forskrive tiotropiumbromid i administrasjonsformen Respimat til pasienter med hjerte- eller nyresykdom. Dette spesielt fordi det ikke har vært mulig å finne data som viser at behandling med Respimat er mer effektiv enn HandiHaler.

Konklusjon

Vi mener at så lenge relativt omfattende data (N 50 000) indikerer at pasienter med hjerte- eller nyresykdom kan ha økt mortalitet ved bruk av tiotropiumbromid inhalasjonsvæske i Respimat, er det grunnlag for å anbefale en restriktiv tilnærming til bruk av en behandling som ikke er dokumentert bedre enn det eldre alternativet HandiHaler. Nyere er ikke synonymt med bedre, selv om det kan innebære forlenget markedsbeskyttelse.

REFERANSER

1. Roland PDH, Spigset O. Tiotropiumbromid (Spiriva) i Respimat versus i HandiHaler. Utposten 2014; 43(6): 54–5.
2. Wise RA, Anzueto A et al. Tiotropium Respimat inhaler and the risk of death in COPD. N Engl J Med 2013; 369(16): 1491–501.
3. Van Noord JA, Cornelissen PJ, Aumann JL, Platz J, Mueller A, Fogarty C. The efficacy of tiotropium administered via Respimat® Soft Mist Inhaler or HandiHaler® in COPD patients. Respir Med 2009; 103(1): 22–9.
4. Hohlfield JM, Sharma A et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of tiotropium solution and tiotropium powder in chronic obstructive pulmonary disease. J Clin Pharmacol 2014; 54(4): 405–14.

Dette er også i tråd med konklusjonen til både EMA og FDA (6, 9).

INTERESSEKONFLIKT: Forfattere er ansatt som medisinsk rådgivere hos Boehringer Ingelheim Norway KS

FARAZ AFZAL (lege og PhD)
ANNE-PERNILLE OFSTAD (lege og PhD)
Boehringer Ingelheim Norway KS

REFERANSER

1. Roland PDH, Spigset O. Tiotropiumbromid (Spiriva) i Respimat versus i HandiHaler. Utposten 2014; 43(6): 54–5.

2. SPC Spiriva 2,5 µg inhalasjonsvæske. Sist oppdatert 27.08.2014.
3. http://trials.boehringer-ingelheim.com/content/dam/internet/opu/clinicaltrial/com_EN/results/Pooled%20analysis/PA_205.372_251_252_254_255_U10-3255-01.pdf. Sist besøkt 04.11.2014.
4. Wise RA, Anzueto A et al. Tiotropium Respimat inhaler and the risk of death in COPD. N Engl J Med. 2013 Oct 17; 369(16).
5. Tashkin DP, Celli B et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med. 2008 Oct 9; 359(15).
6. European Medicines Agency. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC): minutes of the

- meeting on 5–8 May 2014. 2014. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Minutes/2014/06/WC500169468.pdf Sist besøkt 10.11.2014.
7. SPC Spiriva 18 µg HandiHaler. Sist oppdatert 23.10.2013.
8. Hohlfield JM, Sharma A et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of tiotropium solution and tiotropium powder in chronic obstructive pulmonary disease. J Clin Pharmacol. 2014 Apr; 54(4): 405–14.
9. <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/Pulmonary-AllergyDrugsAdvisoryCommittee/UCM410978.pdf>. Sist besøkt 10.11.2014.

Kjære abonnenter

Ved hver utsendelse av *Utposten* får jeg i gjennomsnitt ca 20 tidsskrift i retur på grunn av feil adresse.

Noen av grunnene er at Posten har gitt oss nye postnummer, en annen grunn er at Posten ønsker at vi skal bruke gateadressen, se faksimile. Og så skal det sies at noen av dere faktisk har flyttet.

Jeg blir veldig glad om dere kan gi meg en tilbakemelding dersom dere:

- Har flyttet
- Har fått nytt postnummer
- Har fått gateadresse

Vennlig hilsen
Tove Rutle
redaksjonssekretær

E-POST: rmrtove@online.no

